

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Dr. G. A. Hauser, Oberarzt

Untersuchungen über die Largactil- (Megaphen-) Amenorrhoe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ROLAND KRESSIG

von Pfäfers-Vättis (St. Gallen)

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1959

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von Dr. G. A. Hauser, Oberarzt

Untersuchungen über die Largactil- (Megaphen-) Amenorrhoe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ROLAND KRESSIG

von Pfäfers-Vättis (St. Gallen)

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1959

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. Th. Koller.

Tag der Promotion: 5. Dezember 1958



Einleitung

Das Largactil wurde vorerst hauptsächlich in der Narkosetechnik zur Hibernation und dann zur Potenzierung der Narkotika, Hypnotika und Analgetika verwendet. Später weitete sich das Indikationsgebiet aus, und man benützte es für Schlafkuren (*Staehelin, Laborit, Huguenard*), als Dämpfungsmittel (*Staehelin, Nicol, Laborit, Chippaux*) und zur Schockbekämpfung als Ganglioplegikum (*Fournel, Hermann, Jourdan*). In letzter Zeit treten sogar *Indikationen* in der Gynäkologie (bei Dysmenorrhoe, Hyperemesis [*Rouchy, Clenet*]) und in der Geburtshilfe (Geburtsanalgesie und Eklampsitherapie [*Mitra, Laborit, Lacomme, Pommier*]) auf.

Pharmakologie: Largactil ist ein Phenothiazinderivat, das Chlorhydrat des Chlor-3- (Dimethylamino-3-propyl-) 10-Phenothiazin, und wurde um 1951 in die Therapie eingeführt.

Als Sympathikolytikum findet es Verwendung bei Hypertension als Blutdrucksenker. Wegen seiner spasmolytischen und vagolytischen Komponente wirkt es gut bei Asthma bronchiale; wie die Antiallergika wirkt Largactil auch sedativ und antipruriginös. Das Largactil als „parasympathischer Ganglienblocker“ gilt als Beruhigungsmittel bei psychischen, psychotischen und vegetativen Störungen und bekam deshalb den Namen „Neurovegetativer Stabilisator“.

Als *Nebenwirkungen* kennt man: Blasses Hautkolorit, Augenlideroedem, Durstgefühl, Appetitsteigerung, Gewichtssteigerung, Schwindel, Herzklopfen, anginöse Beschwerden, psychische Antriebslosigkeit, initiales Absinken der Körpertemperatur (seltener paradoxe Temperaturanstiege), Pulsveränderungen von 60—140 innert weniger Stunden, orthostatischer Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps, Senkung des Grundumsatzes, cholestatischer Ikterus. Erst relativ spät fielen als Nebenwirkungen Zyklusveränderungen und Galactorrhoe bei der Frau auf, ohne dass über den Angriffspunkt oder Wirkungsmechanismus genaue Angaben gemacht werden konnten.

Ziel der Untersuchung: Die vorliegende Arbeit geht erstens der Häufigkeit der Largactilamenorrhoe nach und versucht zweitens den Mechanismus dieser Zyklusstörung zu klären.

Literatur

Resultate beim Tier

Die ersten Untersuchungen über den Einfluss des Largactils auf die Genitalsphäre wurden nur im *Tierversuch* und nur an der *Ratte* ausgeführt.

Courvoisier und Mitarbeiter stellten 1954 bei einer Largactildosierung von 5 mg/kg s. c. keinen Einfluss auf Vaginalabstrich und Zyklus fest.

Bei einer Dosierung von 10 mg/kg s. c. während 3 Wochen fand sich eine Beeinträchtigung der Ovarialfunktion mit Veränderungen im Vaginalzyklus. Bei 17 Tieren setzte nach Abbruch der Verabreichung des Largactils der Zyklus wieder normal ein, während bei den andern ein verlängerter Oestrus auftrat (Krais 1954).

1955 sahen Lewin und Mitarbeiter bei höherer Dosierung (10-20 mg/kg s. c.) im Vaginalabstrich eine Erniedrigung der Oestrogenwirkung. Als Ursache dieser Veränderung wurde die Wirkung auf die Ovarien und die Hypophyse angenommen.

Wenn wir die Resultate dieser drei Untersucher (Courvoisier 1954, Krais 1954 und Lewin 1955) vergleichen, stellen wir die später auch beim Menschen beobachtete Abhängigkeit der Largactilwirkung von der Dosierung fest.

Bei der Ratte liegt die Grenze bei ca. 10 mg/kg/täglich, während sie beim Menschen ca. 3 mg/kg/täglich beträgt. Der Mensch scheint daher dreimal empfindlicher zu sein auf Largactil als die Ratte.

Zur Abklärung der Wirkungsart des Largactil auf das Endometrium stellten Dasgupta und Mitarbeiter 1955 Untersuchungen an der ovariectomierten Ratte an. Der Oestrus wurde bei diesen Tieren künstlich aufrechterhalten. Largactil zeigte keinen Effekt, was gegen einen peripheren Angriffspunkt spricht, andererseits aber die wichtige Stellung der Oestrogen-Produktion in diesem Geschehen hervorhebt.

Resultate beim Menschen

Donnadiou und Mitarbeiter beobachteten 1955 *an der Frau* bei einer Dosierung von 250 mg täglich folgendes: Während der ersten zwei Monate der Therapie traten Amenorrhoe oder Verzögerung der Regelblutung auf.

Bei 28 von 210 Patientinnen fand sich nachher eine Normalisierung des vorher unregelmässigen Zyklus.

Kulcsar stellte 1957 bei einer Dosierung von maximal 200 mg täglich während längstens zwei Wochen in 15 % der Fälle eine Amenorrhoe mit oder ohne Galactorrhoe fest. Wurde aber die Dosierung auf 300-400 mg täglich gesteigert, so fanden sich bei parenteraler Verabreichung immer Amenorrhoe und Galactorrhoe.

Whitelaw beobachtete 1956 an 87 Patientinnen mit funktioneller Sterilität unter einer Largactilmedikation von 100-200 mg täglich während 8 bis 16 Tagen nur in 9 Fällen einen Verschiebungseffekt auf die Menstruation. Um eine Verschiebung hervorzurufen genügte es nach Whitelaw, mit der Medikation 1 bis 3 Tage vor der erwarteten Periode einzusetzen; der Effekt soll also sehr schnell eingetreten sein.

Kulcsar untersuchte 1957 bei 6 von 300 Patientinnen mit Largactiltherapie durch Probecurettagen das Endometrium. Es ergab sich keine Veränderung der Histologie des Endometriums; hingegen fand er im Vaginalabstrich verminderte Oestrogenwirkung. Im Urin beobachtete er eine mässige Erhöhung des FSH und teilweise erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung. In einem Falle konnte er das Ovar histologisch untersuchen; die Patientin hatte während zwei Wochen täglich 300-400 mg Largactil erhalten: Das Ovar zeigte keine histologisch erfassbaren Veränderungen.

Bei der immer wieder beobachteten *Galactorrhoe* (Kulcsar, Courvoisier, Donnadiou u. a.) wurde eine direkte Abhängigkeit von der Dosierung des Medikamentes festgestellt. Kulcsar beobachtete bei einer Verabreichung von 200 mg Largactil täglich bei 10 % von 300 Fällen eine Galactorrhoe, während bei höherer Dosierung (300-400 mg täglich) in den meisten Fällen eine Galactorrhoe auftrat. Sulman und Mitarbeiter stellten auch bei Männern parallel der verabreichten Dosis von Largactil Galactorrhoe fest.

In den meisten Fällen fand Kulcsar (1957) ein erhöhtes ACTH im Blut. Andererseits konnte er ein erhöhtes ACTH im Blut durch die Applikation von Largactil normalisieren. Bei der Prüfung der 17-Ketosteroide fand er eine Erniedrigung im 24-Stundenurin.

Kulcsar und seine Mitarbeiter folgerten aus ihren Untersuchungen (siehe oben) zur Frage des Mechanismus der Largactilwirkung auf die Genitalsphäre eine Blockierung des Hypothalamus mit Störungen der hormonellen Abläufe mit Kollostrumproduktion und Galactorrhoe.

Simonin verwendete 1953 schon Largactil zur Potenzierung der Wirkung von Barbituraten zur Behandlung der Hyperfollikulie.

1. Die Versuche mit Largactil wurden am Tier fast ausschliesslich an der Ratte durchgeführt.
2. Sowohl beim Tier als auch beim Menschen konnte eine Abhängigkeit von der Dosierung festgestellt werden.
3. Am Menschen wurden bisher die Untersuchungen im Vaginalabstrich vernachlässigt.
4. Die meisten Autoren nehmen einen hypothalamischen Angriffspunkt an, keiner aber kann es beweisen.

Häufigkeit der Zyklusveränderungen durch Largactil

Wir stellten uns die Frage, wie häufig die Amenorrhoe sei und ob sie vom Alter der Patientinnen und von der Dosierung des Medikamentes abhängt.

Die Erhebungen beziehen sich auf die Jahre 1954 und 1955. Das Krankengut stammt aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel (Direktor Prof. J. Staehelin) und der Clinique Sainte Anne in Paris (Direktor M. Graulle). Die Hormonuntersuchungen wurden an der Universitätsfrauenklinik durchgeführt (Direktor Prof. Th. Koller). Vom Basler Krankengut liessen sich 15 Frauen, von Paris 9 verwerten, bei denen vor Therapiebeginn auf viele Monate hinaus die Menstruationsabläufe bekannt waren.

Grundleiden: Bei 24 von 29 Patientinnen wurde Largactil zur Behandlung einer Schizophrenie verwendet. In einem Fall handelt es sich um eine hysterische Haftreaktion, in einem andern um eine organisch bedingte Hypoglykämie. In zwei Fällen ist die Diagnose unbekannt.

Ein Zusammenhang zwischen der Zyklusstörung und der Grundkrankheit liess sich nicht finden. Die mittlere Dosierung des Largactils lag zwischen 200 und 300 mg täglich in Basel, 150 bis 200 mg täglich in Paris. Als Applikationsweg wurden zu Beginn jeder Therapie Infusionen mit Largactil und Glucoselösung (Paris) und intramuskuläre Injektionen viermal täglich verwendet (Paris und Basel). Die Erhaltungsdosis wurde in Basel in Tabletten zu 25 mg, in Paris als Tropfen (4prozentige Lösung) verabreicht und war meist etwas niedriger als die Initialdosierung.

Resultate: Bei den weitaus meisten Patientinnen (in 22 von 24 Fällen) fand sich eine Beeinflussung des Zyklus nach Verabreichung von Largactil.

Allerdings begann die Zyklusstörung nur in 8 von 24 Fällen sofort nach Beginn der Therapie. Meist erfolgte trotz Largactilmedikation noch eine Menstruation im normalen Zeitpunkt und erst die folgenden Perioden waren verzögert oder fielen aus (16 von 24 Fällen). Diese Erscheinung spricht für eine langsame Auswirkung des Largactils auf die Genitalsphäre; vielleicht geht der Effekt des Medikaments über eine allgemeine Stoffwechselverlangsamung. Bis zum 40. Altersjahr nimmt mit dem Alter die Reaktion auf Largactil ab. Bei jungen Individuen scheint die Wirkung auf den Zyklus stärker zu sein. Nachher ist keine Altersabhängigkeit mehr festzustellen. Bei drei Frauen von über 40 Jahren folgte nach der Largactiltherapie ein „verfrühter“ Übergang in die Menopause. Die erste gestörte Periodenblutung nach Verabreichung von Largactil trat durchschnittlich nach 60 Tagen auf (wenn man die Frauen mit Übergang in die Menopause ausschliesst).

Alle Patientinnen standen während der ganzen Beobachtungszeit unter Largactil. Trotzdem zeigte sich während der Verabreichung des Medikamentes nach 1½ bis 8 Monaten eine Rückkehr zum normalen Zyklus im Sinne einer Gewöhnung an das Medikament.

Dieser wieder einsetzende Zyklus war in 12 von 24 Fällen unregelmässiger, in 5 von 24 Fällen gleich, in 2 von 24 verlief er regelmässiger als vor der Therapie, wobei das Alter 15 und 45 Jahre betrug. In 3 Fällen (41-, 47- und 48jährige Frauen) kam es anschliessend zu einer wahrscheinlich verfrühten klimakterischen Amenorrhoe. In 3 Fällen wurde mit der Therapie während der Regelblutung begonnen. Dabei kam es bei einer Patientin schon 10 Tage später zu einer nochmaligen Blutung und anschliessend zu einer Amenorrhoe von 40 Tagen, bei vorher regelmässigem Zyklus.

Die Resultate von Basel und Paris unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander, obwohl die Dosierung in Paris durchschnittlich 50 bis 100 mg täglich niedriger war als in Basel.

Zusammenfassung

Largactil beeinflusst meistens den Zyklus. Die Wirkung ist unterschiedlich stark und oft verzögert. Sie hängt von der Dosierung ab. Jüngere Frauen werden eher beeinflusst. Bei älteren Patientinnen kann unter Largactil eine verfrühte Menopause auftreten. Nach einiger Zeit nimmt die Largactil-Wirkung auf den Zyklus ab.

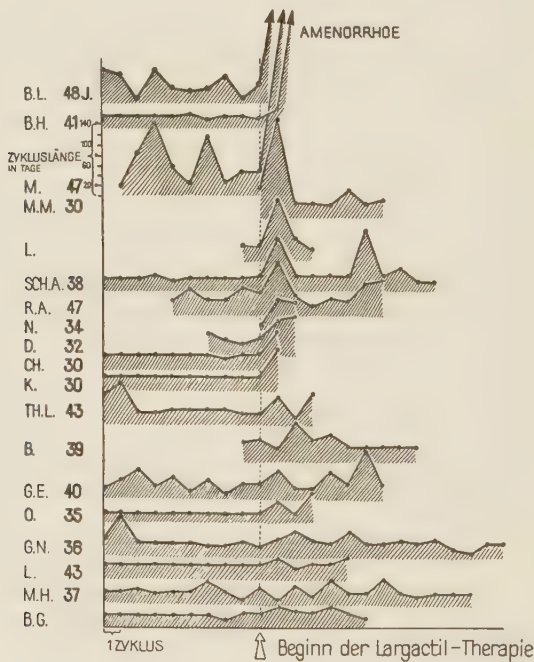


Fig. 1

Der Einfluss des Largactils (Megaphens) auf den Menstruationszyklus.

Largactil verursacht meistens eine Zyklusverlängerung.

Ordinate: Zykluslänge in Tagen.

Abszisse: Die Periodenblutungen.

Endokrinologische Untersuchungen bei der Largactilamenorrhoe

Bei 10 Patientinnen der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel wurden zur endokrinologischen Erfassung des Einflusses von Largactil folgende Untersuchungen gemacht:

Untersuchung der Sexualhormonausscheidung)*

Im 24-Stundenurin bestimmten wir: 1. Die 17-Ketosteroidausscheidung (Methode nach Drecker, modifiziert. Normalwerte: 7-17,5 mg in 24 Stunden); 2. Die Phenolsteroidoide (Methode nach Keller. Normalwerte in der ersten Zyklushälfte 50-150 IE in 24 Stunden, in der zweiten 100-450 IE); 3. Das Pregnan diol (Methode nach Keller 2 Normalwerte anfangs unter 1 mg, in der zweiten Hälfte 8-13 mg in 24 Stunden).

Der Urin wurde wenn möglich vor Beginn der Therapie mit Largactil und dann je in der ersten Zyklushälfte, nämlich am 10. bis 14. Tage und in der zweiten ca. am 23. Tag gesammelt. Die Werte sind auf Tabelle 2 eingezeichnet.

*Vaginalabstriche**)*

Die Vaginalabstriche entnahmen wir wenn möglich schon vor Beginn der Largactilverabreichung und wiederholten sie regelmässig alle 2 Tage; sie wurden nach Papanicolaou untersucht. Der karyopyknotische und acidophile Index wurden notiert und die Prozentwerte der Acidophilie in einer Kurve in Tabelle 2 dargestellt.

Bei den 10 untersuchten Fällen dieser Gruppe handelte es sich um Frauen zwischen 28 und 54 Jahren. Drei von ihnen (Alter: 51, 53 und 54 Jahre) befanden sich schon im Klimakterium. Die durchschnittliche Dosierung war höher als bei der Untersuchungsreihe aus den Jahren 1954 und 1955. Sie betrug jetzt (1957) meist um 400 mg (siehe Tabelle 2). Die Verabreichungsform war die gleiche wie bei der ersten Serie.

*) Wir danken Herrn Dr. M. Keller, Laborchef der Universitätsfrauenklinik Basel, für die Überlassung seiner Untersuchungsergebnisse.

**) Wir möchten Herrn PD Dr. J. Berger, I. Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Basel für die Überlassung der zytologischen Befunde bestens danken.

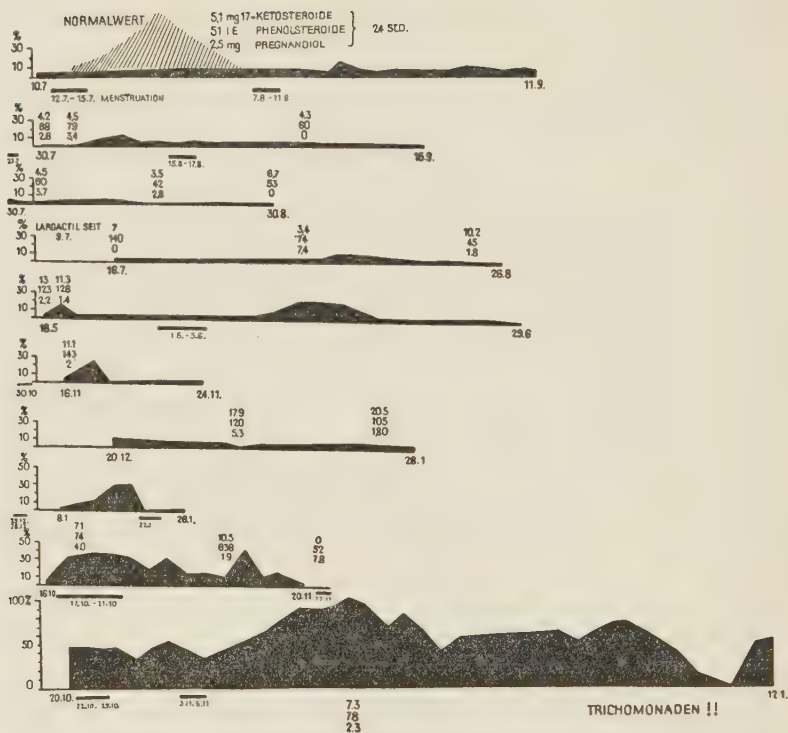


Fig. 2

Verschiebung der Hormonwerte unter Largactil-(Megaphen-)Therapie.

Die Fig. 2 zeigt die Vaginalabstriche (nach Papanicolaou). Die Acidophilie in Prozenten ist als schwarzes Band dargestellt. Die normalen Werte und die im 24-Stundenurin gemessenen Hormone sind bei Fall 1 (S. K.) angegeben. Unter Largactil tritt eine deutliche hypofollikuläre Störung auf. Die Phenolsteroidausscheidung ist niedrig und im Vaginalabstrich sind niedrige acidophile Werte nachzuweisen (Erklärungen vergleiche Text).

S. K., 28jährig

Diagnose: Schizophrenie. Chronischer Medikamentenabusus.

Therapie: Largactil, 500 mg täglich.

Familienanamnese: Mutter geisteskrank, sonst ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: Unauffällig bis zu der ersten Schwangerschaft. Zwei Geburten, dann Sterilisation wegen abnormer psychischer Veränderungen.

Allgemeiner Status: Unauffällig.

Genitaler Status. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind mangelhaft ausgebildet, die Schambehaarung fehlt fast ganz. Der Uterus ist klein, involviert, die Adnexe kaum tastbar, sonst nichts Besonderes.

Menses: Menarche unbekannt, Zyklus immer unregelmässig. Genaue Daten nicht bekannt. Amenorrhoe seit dem letzten Aufenthalt in der Psychiatrischen Anstalt vor einigen Monaten. Die Patientin war auch damals mit Largactil behandelt worden.

Untersuchungsergebnisse: Aus der Kurve ergeben sich stark erniedrigte Werte der acidophilen Zellen. Sie sind durchschnittlich kaum 10 %. Ein Zusammenhang mit dem theoretischen Normalwert lässt sich nicht ableiten, auch nicht mit den zwei während der Messungen abgelaufenen Blutungen.

Eine einmalige Feststellung der Hormonwerte 10 Tage vor Ausbruch einer Periode ergab: 17-Ketosteroide 5,1, Penolsterioide 51 IE, Pregnandiol 2,5 mg. Alle drei Werte sind deutlich erniedrigt.

Bei genitaler Hypoplasie und sehr unregelmässigen Menses zeigen die Hormonuntersuchungen bei der 28jährigen Frau, die zweimal geboren hat, trotz Auftretens von zwei Menses unter Largactil nur sehr niedrige Oestrogenwerte ohne zyklische Schwankungen.

B. E., 44jährig

Diagnose: Paranoid.

Therapie: Largactil, 400 mg täglich.

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: Keine Schwangerschaften, verheiratet.

Allgemeiner Status: Pyknische kleine Patientin, übergewichtig: 144 cm gross und 58 kg schwer.

Genitalstatus: Weiblicher Behaarungstyp, Uterus klein und anteflektiert. Adnexe O. B.

Menses: Menarche mit 13 Jahren, Zyklen regelmässig, stark, langdauernd.

Untersuchungsergebnisse: Der Verlauf der Kurve der Acidophilen ist niedrig und nicht zyklisch. Kurz vor Beginn der Therapie findet sich eine Blutung, die unter der Therapie nach ca. 20 Tagen von einer weiteren letzten Blutung gefolgt wird.

Zwei Messungen der Hormonwerte dazwischen ergaben: 17-Ketosteroide 4,2 und 4,5, Phenolsterioide 68 und 79 und für die Pregnandiolausscheidung 2,6 und 3,4. Eine weitere Bestimmung der Hormone ca. zwei Wochen nach der Periodenblutung ergab folgende Werte: Ketosteroide 4,3 / Phenolsterioide 80 und Pregnandiol 0.

Die 44jährige Nullipara weist unter Largactil trotz regelmässigen Menstruationen sehr tiefe Oestrogenwerte auf.

V. E., 51jährig

Diagnose: Paranoid seit 1953. Debilität. Carcinophobie.

Therapie: Largactil, 400 mg täglich i. m., später Tabletten.

Familienanamnese: Ohne Besonderheit.

Persönliche Anamnese: Debilität, Hysterectomie 1946 mit 40 Jahren.

Allgemeiner Status: Pyknika, sehr adipös, sonst ohne Besonderheiten.

Genitalstatus: Weibliche Schambehaarung, die sekundären Geschlechtsmerkmale sind gut ausgebildet. Supravaginal hysterektomiert. Vagina o. B.

Menses: Menarche mit 13 Jahren. Keine Schwangerschaften. Normale Menstruationen regelmässig bis 1946 (Hysterektomie).

Untersuchungsergebnisse: Die Acidophilie liegt dauernd unter 10 % und verläuft ohne jede Schwankung. Blutungen traten während der Therapie keine auf, da die Patientin hysterektomiert ist.

Die dreimal vorgenommenen Hormonbestimmungen ergaben: 17-Ketosteroide 4,5 / 3,5 / 8,7. Phenolsteroid 60, 42, 53. Pregnanol 3,7 / 2,8 und 0.

Alle Werte sind durchschnittlich zu niedrig.

Bei der 51jährigen nulliparen Frau, die vor 10 Jahren eine supravaginale Uterusamputation durchmachte, beobachten wir sehr niedrige Oestrogenwerte. Es bleibt allerdings dahingestellt, ob die tiefen Werte postmenopausal oder largactilbedingt sind.

L. K., 54jährig

Diagnose: Paranoid.

Therapie: Largactil, 400 mg täglich als Infusion, i. m. und zuletzt als Tabletten.

Familienanamnese: Vater Alkoholiker.

Persönliche Anamnese: Schlechte Schülerin, eine Geburt. Seit 1952 krank, Alkoholikerin. Seit Jahren leidet die Patientin an einer absoluten Arrhythmie und Pulmonalstenose.

Allgemeiner Status: Dysplastische Pyknika, 157 cm gross, 60 kg schwer.

Genitalstatus: Behaarung weiblich ausgeprägt, grosse Mammae, genital normal.

Menses: Diese sollen früher normal gewesen sein. Die Menarche ist nicht genau bekannt. Jetzt ist die Patientin seit Jahren klimakterisch.

Untersuchungsergebnisse: Die Prozentwerte der acidophilen Zellen sind während der ganzen Therapie sehr niedrig. — Blutungen sind keine aufgetreten, da die Patientin klimakterisch ist. Im Vaginalsekret fand sich eine Mischflora, allerdings ohne Trichomonaden.

Die Hormonwerte betrugen: 17-Ketosteroide: 7 / 3,4 und 10,2, die Phenolsteroid 140, 74 und 45 und die Pregnanoliasscheidung 0,7 / 4 und 1,8.

Bei der 54jährigen, seit Jahren klimakterischen Frau, die eine Schwangerschaft durchgemacht hatte, finden wir sehr tiefe Oestrogenwerte, die aber auch klimakterisch bedingt sein können.

Ch. L., 38jährig

Diagnose: Paranoid.

Therapie: Largactil, durchschnittl. 400 mg täglich intramuskulär oder in Tabletten.

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: Zwei Totgeburten. Schwere Praeeklampsie 1955. Seither psychisch verändert.

Allgemeiner Status: Adipöse Pyknika von 149 cm Grösse und 48 kg.

Genitalstatus: Normaler Befund.

Menses: Menarche mit 14 Jahren, Zyklus regelmässig, 21tägig, mittelstark, 4-6 Tage lang mit leichter Dysmenorrhoe.

Untersuchungsergebnisse: Es zeigen sich in der Acidophilie zwei Gipfel, die zeitlich im Bereiche der normalen Acidophilen-Maxima liegen, aber stark erniedrigt sind. Die Ausscheidungswerte, die zweimal im Bereiche des ersten Gipfels des acidophilen Wertes gemessen wurden, betragen für die 17-Ketosteroide 13 resp. 11,5, für die Phenolsteroiden 123 resp. 126 und für Pregnan-2,4 und 1,4. Bei der 38jährigen, regelmässig menstruierenden Frau mit zwei Totgeburten stellen wir fest, dass unter Largactil die Oestrogenwerte deutlich vermindert sind und leicht zyklisch schwanken.

St. F., 53jährig

Diagnose: Psychisch-symptomatische Psychose bei innersekretorischen Störungen. Fettsucht, Vollmondgesicht, fraglicher Cushing seit 1934, Hypertonie, Virilismus, Hirsutismus.

Therapie: Largactil, 175 mg täglich in Tabletten.

Familienanamnese: Mutter und Vater sind Psychopathen.

Persönliche Anamnese: Die Patientin hatte immer innersekretorische Störungen. Ihr Gewicht schwankt dauernd zwischen 51 und 82 kg, besonders in den letzten Jahren unter der Largactiltherapie.

Allgemeinzustand: Keine organischen Defekte feststellbar. Blutdruck: 220/140, Grundumsatz: + 21 %.

Genitalzustand: Die Labien und die Vagina sind von normaler Grösse und gut entwickelt; ihre Farbe ist eher rot, die Portio dunkelrot. Der Uterus ist klein, die Adnexe o. B.

Menses: Die Patientin ist seit 3 Jahren klimakterisch. Schon früher war die Periode unregelmässig und fiel gelegentlich während längerer Zeit aus.

Untersuchungsergebnisse: Die Kurve der Acidophilen ist niedrig und flach. Blutungen liegen keine vor, da die Patientin amenorrhoeisch ist.

Es findet sich im zytologischen Material eine geringe Oestrogenwirkung.

Die Hormonwerte wurden zweimal gemessen: Sie betrugen für die 17-Ketosteroide 17,9 und 20,5, für die Phenolsteroiden 120 und 105 und für das Pregnan-2,4 und 1,4 5,3 und 180 (!).

Die Untersuchung ergibt bei der 53jährigen Patientin mit cushingähnlichem Bild unter Largactil niedrige Oestrogenwerte, als deren Ursache allerdings auch das Klimakterium in Frage kommt.

Sch. R., 38jährig

Diagnose: Haftpsychose, katatoner Zustand, fragliche Schizophrenie.

Therapie: Largactil, 250 mg täglich.

Familienanamnese: Ohne Besonderheiten.

Persönliche Anamnese: Infantiles Kind, das zu hysterischen Reaktionen neigte. Keine Geburten.

Allgemeiner Zustand: BD 110/80, sonst ohne Besonderheiten.

Genitalzustand: Uterus leicht vergrössert, Status nach Schwangerschaften, anteflektiert, unauffällig. — Negative Schwangerschaftsteste.

Menses: Menarche mit 15 Jahren, unregelmässig, ohne Beschwerden.

Untersuchungsergebnisse: Die Abstriche wurden nur während sehr kurzer Zeit ausgewertet. — Vor der Periodenblutung erreichen die Acidophilen Werte von 40 %, um während der Blutung auf 0 % abzusinken. Hormonausscheidungsbestimmungen liegen keine vor.

Die 38jährige Frau mit eher hyperfollikulinem Genitalbefund zeigt in den Vaginalabstrichen unter Largactil deutliche Hypofollikulie.

K. S., 37jährig

Diagnose: Paranoide Schizophrenie.

Therapie: 200-400 mg Largactil täglich.

Familienanamnese: Vater Epileptiker, Mutter debil.

Persönliche Anamnese: Unauffällige Jugend. Vier Geburten. Psychische Veränderungen seit 6 Jahren.

Allgemeiner Status: Adipositas von 101 kg, Varikosis der Unterschenkel.

Genitalstatus: Beide Adnexgegenden leicht druckdolent. Uterus von normaler Grösse, anteflektiert.

Menses: Menarche mit 13 Jahren, Zyklus regelmässig, 6tägig, ohne Beschwerden.

Schon anlässlich einer früheren Insulinkur wurde die Patientin amenorrhöisch.

Untersuchungsergebnisse: Die Kurve der Acidophilen verläuft unregelmässig mit Maxima bei 50 %. Während der Menstruation bleibt sie hoch. Die Hormonwerte während dieser und einer späteren Blutung betragen: 17-Ketosteroide 7,4 und 0, Phenolsteroid 74 und 52 und die Pregnandiolausscheidung 4,0 und 7,8. Dazwischen ergab eine Messung drei Werte: 17-Ketosteroide 10,5 / Phenolsteroid 636 (!) und Pregnandiol 1,9.

Bei der 37jährigen Frau, die anlässlich einer früheren Insulinkur schon eine Mensesstörung aufwies, beobachteten wir eine *leichte Erniedrigung* der Oestrogenwerte im Vaginalabstrich, bei nichtzyklischem, unregelmässigem Verlauf mit einem uns unerklärlich hohen Phenolsteroidwert.

H. E., 34jährig

Diagnose: Chronisches Paranoid.

Therapie: Largactil, 150-400 mg täglich, anfänglich in Infusionen, dann i. m. und per os.

Familienanamnese: Psychisch hereditär belastet.

Persönliche Anamnese: Abnormes psychisches Verhalten seit der Kindheit, oft Berufswechsel; krank seit 1940.

Allgemeiner Status: Viriler Habitus, sehr grosse, akromegale Körperformen, Wuchs asthenisch, Schnäuzchen, Gewicht 65 kg. Grösse 183 cm.

Genitaler Status: Uterus klein, gestreckt, nicht genau abgrenzbar, Adnexe beidseits frei. Grosse und kleine Labien eher gross. Hypertrichosis genitalis mit männlichem Spitz gegen den Nabel. Keine Schwangerschaften durchgemacht.

Menses: Sollen immer normal gewesen sein. Menarche mit 13 Jahren, 4tägig, schmerzlos.

Untersuchungsergebnisse: Im Gegensatz zu allen andern untersuchten Fällen fanden sich hier hohe Prozentwerte der Acidophilie, die sich dauernd zwischen 50 und 90 % bewegen. — Als mutmassliche Erklärung fanden sich im Vaginalsekret reichlich Trichomonaden. —

Die hochgradige Acidophilie bestand schon vor der Largactiltherapie. Die Therapie begann während einer Menstruation und schon 10 Tage später folgte eine weitere Blutung, ähnlich einem weiter vorn beschriebenen Falle. Dann setzten die Blutungen gänzlich aus.

Die Hormonwerte ergaben: 17-Ketosteroide 7,3, Phenolsteroid 78 und Pregnanol 2,3. Wiederum sind die Werte sehr niedrig. Bei der virilen 34jährigen Frau mit chronischer Trichomonadenvaginitis stellen wir sehr hohe Oestrogenwerte im Vaginalabstrich fest. Diese Oestrogenwerte lassen sich im Vaginalabstrich aus der Milieuveränderung durch die Trichomonaden erklären und stellen eine Pseudoacidophile dar.

Resultate der endokrinologischen Untersuchungen

In allen Fällen, mit Ausnahme der Patientin H. E. mit der Trichomonadenvaginitis, finden wir eine hypofollikuläre Störung nach Verabreichung von durchschnittlich 400 mg Largactil; diese dürfte auch verantwortlich sein für die Zyklusstörung.

Trotz tiefer und teilweise nicht zyklisch schwankender Oestrogenwerte kann es zum Auftreten einer Periodenblutung kommen; ein Zusammenhang zwischen den acidophilen Werten und dem Zyklus liess sich nicht feststellen. Die tiefen Werte der Oestrogene bei den jungen Patientinnen lassen sich durch die Wirkung des Largactils erklären, während bei den klimakterischen Frauen auch die hormonalen Veränderungen der Menopause in Betracht kommen.

Es könnte sich bei der Largactilwirkung einfach um eine generelle Stoffwechselverlangsamung handeln, wodurch sich die ungeklärten Diskussionen um einen Angriffspunkt im Ovar, Endometrium oder Hypothalamus erübrigen würden. Neben diesen organgebundenen Effekten besteht auch die Möglichkeit peripherer hormonaler, vegetativer oder toxischer Einwirkungen.

Bibliographie

- Courvoisier S. et R. Ducrot*: Comptes-Rend. des séances de Sté. de Biol. et Fil. 148. 462 (1954).
- Dasgupta K. et S. Hausler*: Journées des Pharmacologues Allemands Graz, 4/7/55, p. 4. Contribution a l'analyse des effets de la Chlorpromazine.
- Donnadieu A., M. Florentin et Florentin*: Ann. Med.-Psychol. 2, p. 204 (1953).
- Drekter I. J., Heisler A., Scism G. R., Stern S., Pearsen S. und McGawack Th. H.*: J. Clin. Endocr. 12. 55 (1952).
- Keller M.*: Gynaecologia (Basel) 136, 358 (1943).
- In Wenner R., Keller M. und Hauser G. A. Gynaecologia (Basel) 143, 159 (1957).
- Kielholz P.*: Schweiz. Arch. für Neurologie und Psychiatrie, 73, 436 (1954), Zürich. Behandlung von depressiven und halluzinatorischen Zuständen mit Largactil, Histamin und Insulin.
- Krais W., H. Lehr et W. Riess*: Extr. de Arch. für Gynäkol. (1954), 185, p. 40. L'influence du mégaphen sur le cycle vaginal de la rate blanche.
- Kulcsar S., Polishuk W. et Rubin L.*: La Presse Médicale, 65 (1957), p. 1288. Aspects endocriniens du traitement à la chlorpromazine.
- Labhardt F.*: Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 73, 438/9 (1954). Behandlung von psychiatrischen Störungen mit Largactil.
- Lewin D., M. Robey et H. Simonnet*: Bull. Gynécol. et Obst. (1955), 7, 2. p. 129. Paris 7/3/55. Effets du 4560 RP sur les modifications cycliques de l'épithélium vaginal de la rate.
- Mitra S. and Kanak das Gupta*: The j. of Obst. and Gynec. of the British Empire. Vol. XX LXIV, No. 1. 1957, S. 74. The management of eclampsia.
- Polishuk W. Z. et S. Kulcsar*: Clin. Endocrinol. et Metabol. (1956), 16 (2), p. 292/3. Effets de la chlorpromazine sur la fonction hypophysaire.
- Rouchy R.*: La Presse Médicale 60, No. 62, 412, 4. 10. 52. Les vomissements incoercibles de la gestation et la cure de sommeil. Utilisation du 4560 RP.
- Simonin R.*: Arch. Med. générale et tropicale (1953), 6, p. 268. Traitement des hyperfolliculinies de la femme adulte.
- Stachelin J. E. und Kiekholtz P.*: Schweiz. med. Wochenschrift, 20. Juni 1953, 83. 25. 581. Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen.
- Sulman F. G. and Winnik H. C.*: The Lancet No. III, Vol. 1, 1956, S. 161. Hormonal Effects of Chlorpromazine.
- Whitelaw M. J.*: The j. of Clinical Endometriology and Metabolisme. Vol. 16. 7. 1956, p. 972. Delay in Ovulation and Menstruation Induced by Chlorpromazine.

Gedruckt in Westdeutschland

